

BEST AVAILABLE COPY

07.10.2004

PCT/EP2004/051230



REC'D 27 OCT 2004  
WIPO PCT

# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N° MI 2003 A 001301 del 26.06.2003



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accusato processo verbale di deposito.

Roma, li..... 21 LUG. 2004

IL FUNZIONARIO

Ing. DI CARLO

D.ssa Paola DI CINTIO

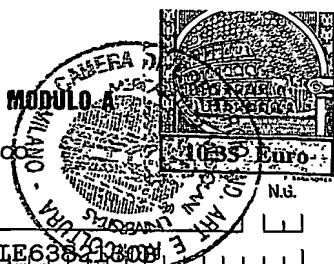
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

Residenza DUBLINO / IE

codice IE6351230083

2) Denominazione

Residenza

codice

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr.ssa Gemma Gervasi ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza Notarbartolo &amp; Gervasi S.p.A.

via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sch) A61K gruppo/sottogruppo

Impianti sottocutanei contenenti un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea in associazione con acido polilattico-glicolico per il trattamento dell'osteoporosi

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI  NO 

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

1) MAURTAC Patrice

3)

2) MARION Pierre

4)

cognome nome

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

1) Nessuna

\_\_\_\_\_

_____	_____	_____
_____	_____	_____

2) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna



## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)  PROV n. pag. 124 riasunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)....Doc. 2)  PROV n. tav. 108 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).....Doc. 3)  RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale.....Doc. 4)  RIS designazione inventore.....Doc. 5)  RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....Doc. 6)  RIS autorizzazione o atto di cessione .....Doc. 7)  RIS nominativo completo del richiedente .....

8) attestati di versamento, totale Euro Duecentonovantuno/80.= obbligatorio

COMPILATO IL 26/06/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Gemma Gervasi

CONTINUA SI/NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

SCIOLGIMENTO RISERVE
Data
N° Protocollo
_____
_____
_____
_____
confronta singole priorità
_____
_____
_____

CAMERA DI COMMERCIO IND. E AGR. DI MILANO MILANO codice 155

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2003A 001301 Reg. A.

L'anno \_\_\_\_\_, il giorno \_\_\_\_\_, del mese di GIUGNO

Il(I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopra riportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

II. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

III. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

V. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

VI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

VII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

VIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

X. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XIV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XVI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XVII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XVIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XIX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXIV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXVI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXVII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXVIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXIX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXIV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXVI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXVII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXVIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XXXIX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XL. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLIV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLVI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLVII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLVIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

XLIX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

L. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LIV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVIX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXIV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXV. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXVI. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXVII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXVIII. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXIX. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

LVXVIIII. ANNOTAZ

## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 001301

REG. A

DATA DI DEPOSITO 26/06/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO 11/11/2003

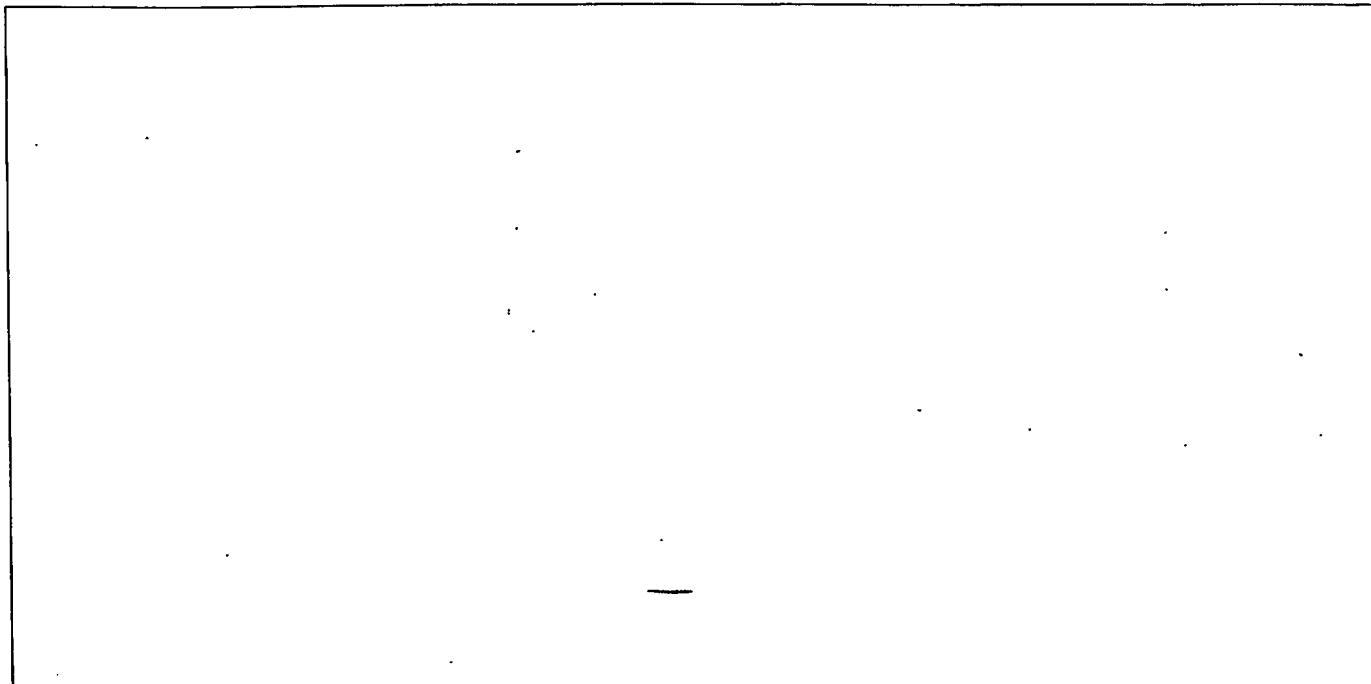
D. **TITOLO**  
Impianti sottocutanei contenenti un principio attivo in grado di aumentare la densita' ossea in associazione con acido polilattico-glicolico per il trattamento dell'osteoporosi

## L. RIASSUNTO

Si descrivono composizioni per impianti sottocutanei contenenti un principio attivo in grado di aumentare la densita' ossea in associazione con acido polilattico-glicolico (PLGA), impianti sottocutanei ottenuti da tali composizioni per il trattamento dell'osteoporosi, ed il processo di preparazione di detti impianti.



## M. DISEGNO





Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Impianti sottocutanei contenenti un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea in associazione con acido polilattico-glicolico per il trattamento dell'osteoporosi."

A nome di: MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

Con sede in: DUBLINO / IE

Inventori designati: MAURIAC Patrice, MARION Pierre

\* \* \*

### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda composizioni per impianti sottocutanei comprendenti almeno un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea in associazione con acido polilattico-glicolico (PLGA) per il trattamento dell'osteoporosi; impianti sottocutanei ottenuti da tali composizioni, ed il relativo processo di preparazione di detti impianti, da dette composizioni.

### **STATO DELLA TECNICA**

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da bassa massa ossea che dà luogo a fratture a seguito di traumi di minima entità. I siti caratteristici di tali tipi di fratture, comprendono i corpi vertebrali , radio distale, e femore prossimale, tuttavia gli individui osteoporotici hanno una fragilità dello scheletro tale per cui si possono verificare fratture anche ad altri siti come ad esempio le costole o le ossa lunghe.

L'osteoporosi rappresenta un problema di crescente e rilevante importanza per le donne e gli uomini nella società occidentale.

Viene generalmente classificata come osteoporosi di tipo primario o

secondario. L'osteoporosi di tipo secondario è essenzialmente provocata da malattie di tipo sistemico o trattamenti a lungo termine con difenilidantoina o con glucocorticoidi.

L'osteoporosi primaria è a sua volta classificata in osteoporosi di tipo (I) caratterizzata da perdita di osso trabecolare causata, durante la menopausa dalla mancanza di estrogeno e la osteoporosi di tipo (II) caratterizzata dalla perdita di osso trabecolare e corticale sia nell'uomo che nella donna provocata da inefficienza a lungo termine della rimodellazione, inadeguatezza dietetica ed infine dall'attivazione con l'età dell'asse paratiroideo. Non sono state tuttavia fornite prove convincenti della effettiva esistenza di questi due tipi distinti di osteoporosi ed è quindi più appropriato considerare l'osteoporosi di tipo primario come il risultato di fattori multipli di tipo fisico, ormonale nutrizionale che agiscono da soli o di concerto.

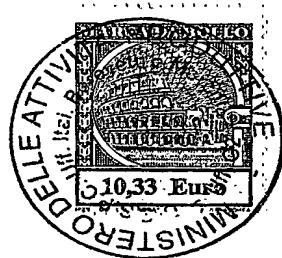
Per il trattamento dell'osteoporosi sono ormai noti da anni vari tipi di terapie con agenti in grado di aumentare la densità ossea quali ad esempio il trattamento con estrogeni e progestinici soprattutto in questo caso in donne in menopausa, ed infine il trattamento con bifosfonati.

Talvolta tali tipi di terapia sono associati tra di loro. Tuttavia le terapie di tipo tradizionale presentano una serie di inconvenienti ed effetti collaterali.

Ad esempio gli estrogeni che vengono somministrati in forma di cerotti transdermici da applicarsi sui glutei rilasciano il principio attivo in 3 giorni, con la conseguente necessità di applicazione di un nuovo cerotto. Ciò comporta una serie di inconvenienti dal momento che il relativo adesivo

del vecchio cerotto in genere a base alcolica non è rimuovibile in acqua, ma solo in alcol, e ciò causa anche irritazione della pelle. Esistono anche formulazioni a base di estrogeni in forma di gel, da applicarsi per via topica, ma anche queste presentano degli inconvenienti in quanto devono essere applicare ogni 12 ore ed inoltre è più difficile dosare il quantitativo di ormone.

I bifosfonati che presentano una notevole acidità per tale tipo di patologia vengono in genere somministrati per via orale e questo provoca dei disturbi gastrointestinali di notevole entità quando tali principi attivi vengono somministrati per lunghi periodi di tempo. Ad esempio a seguito di somministrazione cronica per via orale di alendronato sodico si manifesta in soggetti con predisposizione ulcera gastrica non guaribile ("Non healing gastric ulcer caused by chronic alndronate administration" Malnick S.D. et al Med.Gen Med 2002 May 22, 4(2):3). Inoltre questo tipo di farmaci deve essere somministrato lontano dai pasti, altrimenti si ha una riduzione di assorbimento e che in situazione ottimale non supera lo 0,1%.



Era pertanto sentita l'esigenza di disporre di un sistema di somministrazione di tali principi attivi che non presentasse gli inconvenienti dello stato della tecnica.

## SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La Richiedente ha trovato che è possibile risolvere gli inconvenienti delle terapie tradizionali dell'osteoporosi mediante composizioni per impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione che comprendono almeno un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea in

associazione con acido polilattico-glicolico (PLGA).

Ulteriore oggetto della presente invenzione sono gli impianti sottocutanei ottenuti da tali composizioni ed il processo per preparare i suddetti impianti sottocutanei che comprende i seguenti stadi:

- a) almeno un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea viene miscelato a secco con PLGA,
- b) si procede ad eventuale granulazione della miscela ottenuta nello stadio (a), per aggiunta della minima quantità di solvente,
- c) la miscela proveniente da (a) o da (b) viene estrusa ed eventualmente tagliata e sterilizzata.

#### **DESCRIZIONE DELLE FIGURE**

La figura 1A rappresenta una foto (100x75mm) al microscopio ottico Zeiss (Model Stemi 2000-C) ingrandita (150X) della sezione trasversale dell'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'Esempio 1.

La figura 1B rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 1, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il rilascio totale di principio attivo.

La figura 2A rappresenta una foto (100x75mm) allo stesso microscopio ingrandita (150X) della sezione trasversale dell'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'Esempio 2.

La figura 2B rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 2, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il

rilascio totale di principio attivo.

La figura 3A rappresenta una foto (100x75)mm allo stesso microscopio ingrandita (150X) della sezione trasversale dell'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'Esempio 3.

La figura 3B rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 3, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il rilascio totale di principio attivo.

La figura 4A rappresenta una foto(100x75mm) allo stesso microscopio ingrandita (150X) della sezione trasversale dell'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'Esempio 4.

La figura 4B rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 4, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il rilascio totale di principio attivo.

La figura 5 rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 5, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il rilascio totale di principio attivo.

La figura 6A rappresenta una foto (100x75mm) allo stesso microscopio ingrandita (150X) della sezione trasversale dell'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'Esempio 6.

La figura 6B rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 6, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il

rilascio totale di principio attivo.

La figura 7 rappresenta il diagramma di rilascio del principio attivo dall'impianto sottocutaneo, preparato come descritto nell'Esempio 7, dove in ascissa si riporta il tempo in giorni, mentre in ordinate si riporta il rilascio totale di principio attivo.

La figura 8 rappresenta una foto (100x75mm) allo stesso microscopio ingrandita (150X) della sezione trasversale dell'impianto sottocutaneo oggetto dell'invenzione e preparato come descritto nell'Esempio 8.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

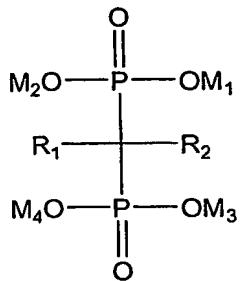
Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione preferibilmente rilasciano il principio attivo in un periodo di tempo di almeno 1 mese e ancora più preferibilmente in un periodo di tempo compreso tra 1 e 6 mesi.

L'assorbimento di tale principio attivo da parte dell'organismo con tale di tipo di formulazione è superiore al 70%, quindi di 3 ordini di grandezza superiore a quello dello stesso principio attivo somministrato per via orale.

Per principio attivo in grado di aumentare la densità ossea si intende un principio attivo scelto nella classe costituita da: acidi bifosfonici e relativi sali farmaceuticamente accettabili, vitamina D o suoi analoghi, ormoni sessuali.

Le composizioni oggetto della presente invenzione preferibilmente contengono gli acidi bifosfonici e i relativi sali farmaceuticamente accettabili di formula generale (I):

(I)



in cui  $\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2$ ,  $\text{M}_3$  e  $\text{M}_4$ , sono dei cationi monovalenti e/o H, dove detti cationi monovalenti sono scelti tra metalli alcalini, o cationi di ammine alifatiche o cicloalifatiche, e ancora più preferibilmente detti cationi sono  $\text{Na}^+$ ,  $\text{R}_1$  ed  $\text{R}_2$  hanno i significati riportati nella seguente tabella 1:



TABELLA 1

Bifosfonato	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$
Etidronato	OH	$\text{CH}_3$
Clodronato	Cl	Cl
Pamidronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
Alendronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
Risedronato	OH	$\text{CH}_2$ -3-piridina
Tiludronato	H	$\text{CH}_2$ -S-fenil-4Cl
Ibandronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{pentile}$
Zoledronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-imidazolo
Minodronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2$ -2-imidazopiridinil
Incadronato	OH	N-(cicloepitil)
Olpadronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Neridronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
EB1053	OH	$\text{CH}_2$ -1-pirrolidinil

I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato, un inibitore endogeno fisiologico della mineralizzazione ossea. I possibili meccanismi di azione

prevedono una inibizione diretta della produzione di citochine mediata da osteoblasti. Inoltre si ritiene che agiscano legando i cristalli di idrossiapatite all'interno dell'osso per un periodo prolungato di tempo. Durante il riassorbimento osseo, i bifosfonati sono rilasciati a livello locale e presi dagli osteoclasti, perciò inibendo l'abilità di questi ultimi di riassorbire più osso. I Bifosfonati sono perciò utilizzati in condizioni associate con aumentato riassorbimento osseo e nel trattamento dell'ipercalcemia, particolarmente quando associata a tumore maligno e alla malattia di Paget.

Particolarmente preferite sono le composizioni oggetto della presente invenzione contenenti etidronato disodico, alendronato disodico e pamidronato disodico.

Le composizioni oggetto della presente invenzione contengono preferibilmente come analogo della vitamina D il calcitriolo.

Per ormoni sessuali si intendono gli ormoni scelti nella classe costituita da estrogeni e progestinici e tra questi ultimi vengono preferibilmente utilizzati progestinici androgeni.

Preferibilmente le composizioni per impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione contengono estrogeni di tipo steroideo scelti nella classe costituita da estradiolo, estradiolo valerato, estradiolo cipionato, estrone, estrone solfato, o estrogeni di tipo non steroideo quali ad esempio dietilstilbestrolo, p-p'-DDT, bis-fenolo A.

Le composizioni oggetto della presente invenzione preferibilmente contengono progestinici maschili scelti nella classe costituita da: noretindrone, noretinodrel, norgestrel, desogestrel, norgestimate.



Il PLGA impiegato nelle composizioni oggetto della presente invenzione ha preferibilmente peso molecolare medio compreso tra 50.000 e 150.000.

Il rapporto molare di unità di acido lattico /acido glicolico è preferibilmente compreso tra 50/50 e 95/5 e più preferibilmente tra 50:50 e 75/25.

Secondo una soluzione particolarmente preferita il PLGA impiegato per la presente invenzione ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 50/50 e 60/40 e peso molecolare compreso tra 50.000 e 100.000.

Secondo un'altra soluzione particolarmente preferita il PLGA impiegato per la presente invenzione ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 60/40 e 75/25 e peso molecolare compreso tra 100.000 e 150.000.

Il principio attivo è generalmente contenuto nelle composizioni oggetto della presente invenzione in concentrazioni generalmente comprese tra 5 e 40% in peso e il PLGA tra il 95% e 60% in peso sul peso totale di detta composizione.

Nel caso tali composizioni contengono i bifosfonati, ed in particolare nel caso contengono disodio alendronato e disodio etidornato questi sono presenti in concentrazioni preferibilmente comprese tra 10 e 20% ancor più preferibilmente tra 10 e 15% in peso, mentre il PLGA in concentrazioni comprese tra 90 e 80% in peso ancor più preferibilmente tra 90 e 85% in peso sul peso totale di detta composizione.



Il principio attivo può presentare sia un ampio intervallo di distribuzione granulometrica ovvero essere presente con dimensioni particellari estremamente eterogenee, oppure avere un intervallo di distribuzione granulometrica meno ampio e quindi avere una distribuzione granulometrica più omogenea.

Ciò che è importante e critico per i buoni risultati conseguiti con gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione è che vengono preparati mediante estrusione di miscela del principio attivo e del PLGA preparata a secco o tutt'alpiù di una miscela degli stessi componenti che ha subito granulazione nella minima quantità di solvente. In altre parole il principio attivo non è stato sottoposto a solubilizzazione nel solvente per favorirne l'inglobamento nella matrice polimerica non è stato sottoposto un previa solubilizzazione in un solvente.

Con gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione è possibile modulare il rilascio in un periodo di tempo generalmente superiore a 1 mese e preferibilmente compreso tra 2 e 6 mesi.

Ad esempio quando il principio attivo è un bifosfonato ed in particolare di sodio alendronato e disodio etidronato risultati di rilascio ottimali vengono ottenuti in particolare nel caso dell'etidronato e dell'alendronato disodico, sia impiegando il principio attivo con distribuzione granulometrica ampia ottenuta facendo passare le particelle in un vaglio di dimensione pari a 66 µm e, quindi caratterizzate da dimensioni  $< 66\mu\text{m}$  e, particolarmente preferita tra queste, è quella per cui  $D_{0,1}=3\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=11\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=61\mu\text{m}$ ; sia impiegando il principio attivo con una distribuzione granulometrica più ristretta preferibilmente

inferiore a  $10\mu\text{m}$  e particolarmente preferita è quella caratterizzata da  $D_{0,1}=1\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=2\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=4\mu\text{m}$ . Quest'ultimo tipo di distribuzione granulometrica è stata ottenuta macinando il disodio etidronato o disodio alendronato a granulometria  $< 66\mu$  (processo di micronizzazione).

Infatti in ambedue i casi ovvero sia che si usi il principio attivo avente una distribuzione granulometrica ampia, sia che si impieghi il principio attivo con una distribuzione granulometrica più ristretta è possibile conseguire un rilascio di tipo trifasico ovvero un primo stadio in cui il principio attivo viene rilasciato in quanto diffonde dal PLGA, il secondo stadio in cui il principio attivo viene rilasciato in quanto il PLGA rigonfia ed infine il terzo stadio in cui il principio attivo viene rilasciato per il fatto che il PLGA si degrada.

Inoltre un altro fattore importante in grado di ulteriormente modulare il rilascio del principio attivo dall'impianto è il peso molecolare del PLGA.

Infatti aumentando il peso molecolare è possibile ulteriormente allungare il tempo di rilascio del principio attivo.

Nel processo oggetto della presente invenzione lo stadio (b) ovvero la granulazione della miscela proveniente dallo stadio (a) viene effettuato solamente nel caso la successiva estrusione o stadio (c) del processo dell'invenzione venga effettuata in un estrusore a vite.

Se invece l'estrusione viene effettuato in un estrusore a pistone, questo stadio non è più necessario.

La granulazione viene in ogni caso effettuata con le procedure di tipo convenzionali e con attrezzature note in tecnica farmaceutica e con il



quantitativo minimo di solvente, che per il caso specifico è generalmente un solvente alcolico e preferibilmente viene impiegato l'etanolo.

Gli impianti sottocutanei oggetto della presente invenzione hanno un diametro preferibilmente compreso tra 1,0 e 1,7 mm più preferibilmente tra 1,3 e 1,5 mm ed una lunghezza compresa tra 10 e 30 mm più preferibilmente tra 15 e 24 mm.

Si riportano a scopo illustrativo ma non limitativo alcuni esempi di preparazione degli impianti sottocutanei secondo la presente invenzione ed i relativi rilasci in vitro.

#### ESEMPIO 1

Una composizione costituita per il 15% in peso sul peso totale da disodio etidronato avente le seguenti caratteristiche:

- contenuto in acqua 3,3% peso/peso,
- metanolo residuo 0,07% in peso,
- purezza> 99,9% su base secca)
- dimensione particellare < 66 $\mu\text{m}$  e  $D_{0,1}=3\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=11\mu\text{m}$ ,  
 $D_{0,9}=61\mu\text{m}$

e 85% in peso sul peso totale di PLGA avente le seguenti caratteristiche:

- 54/46 copolimero DL-lactide/glicolide,
- viscosità inherente 0,56dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1g/dl),
- viscosità inherente 0,50 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,5g/dl)
- Tg: 39,6°C

è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 100°C. L'estruso ottenuto (diametro 1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a

depositi cilindrici che pesano ciascuno 40 mg. In figura 1A si riporta la foto di una sezione trasversale ingrandita di uno dei suddetti depositi.

In figura 1B si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.

### ESEMPIO 2

Una composizione costituita per il 20% in peso da disodio etidronato e per 80% in peso da PLGA è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 100°C. Le caratteristiche del disodio etidronato e quelle del PLGA sono le stesse di quelle indicate per tali componenti nell'esempio 1.

L'estruso ottenuto (diametro 1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a depositi cilindrici che pesano ciascuno 40 mg. In figura 2A si riporta la foto di una sezione trasversale ingrandita di uno dei suddetti depositi. In figura 2B si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.

### ESEMPIO 3

Una composizione costituita per il 25% in peso da disodio etidronato e per 75% in peso da PLGA è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 100°C. Le caratteristiche del disodio etidronato e quelle del PLGA sono le stesse di quelle indicate per tali componenti nell'esempio 1.

L'estruso ottenuto (diametro 1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a depositi cilindrici che pesano ciascuno 40 mg. In figura 3A si riporta la foto di una sezione trasversale ingrandita di uno dei suddetti depositi. In figura 3B si riporta il profilo di

rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.

#### ESEMPIO 4

Una composizione costituita per il 10% in peso sul peso totale da disodio etidronato aventi le seguenti caratteristiche:

- contenuto in acqua 3,3% peso/peso
- metanolo residuo 0,07% in peso purezza > 99,9% su base secca
- dimensione particellare <10 $\mu\text{m}$ , e  $D_{0,1}=1\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=2\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=4\mu\text{m}$

e 90% in peso sul peso totale costituita da PLGA avente le seguenti caratteristiche:

- 72/28 copolimero DL-lactide/glicolide,
- viscosità inerente 0,96dl/g misurata a 25°C in cloroformio ( $c=0,1\text{g/dl}$ ),
- Tg: 46,6°C

è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 110°C. L'estruso ottenuto (diametro 1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a depositi cilindrici che pesano ciascuno 48,4 mg e contengono ciascuno 4,76 mg di principio attivo pari a circa il 9,8% in peso sul peso totale di ciascun deposito. In figura 4A si riporta la foto di ciascuna sezione trasversale ingrandita di uno dei suddetti depositi.

In figura 4B si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.

#### ESEMPIO 5

Una composizione costituita per il 15% in peso sul peso totale da disodio etidronato avente le seguenti caratteristiche;

- contenuto in acqua 3,3% peso/peso,

- metanolo residuo 0,07% in peso, purezza> 99,9% su base secca)
  - dimensione particellare< 10 µm e  $D_{0,1}=1\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=2\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=4\mu\text{m}$
- e 85%in peso sul peso totale di PLGA avente le seguenti caratteristiche:
- 54/46 copolimero DL-lactide/glicolide,
  - viscosità inerente 0,56dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1g/dl),
  - viscosità inerente 0,50 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,5g/dl)
  - Tg: 39,6°C

è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 100°C. L'estruso ottenuto (diametro1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a depositi cilindrici che pesano ciascuno 45,4 mg e contengono ciascuno 6,87mg di principio attivo pari a 15,1% in peso sul peso totale di ciascun deposito. In figura 5 si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.



#### ESEMPIO 6

Una composizione costituita per il 15% in peso sul peso totale da disodio etidronato avente le seguenti caratteristiche:

- contenuto in acqua 3,3% peso/peso,
- metanolo residuo 0,07% in peso, purezza> 99,9% su base secca)
- dimensione particellare < 66µm e  $D_{0,1}=3\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=11\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=61\mu\text{m}$ ,

e 85%in peso sul peso totale di PLGA avente le seguenti caratteristiche:

- 54/46 copolimero DL-lactide/glicolide,
- viscosità inerente 0,56dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1g/dl),
- viscosità inerente 0,50 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,5g/dl)



- Tg: 39,6°C,

è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 100°C. L'estruso ottenuto (diametro 1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a depositi cilindrici che pesano ciascuno 40,8 mg e contengono 5,99 mg di principio attivo pari a 14,7% in peso di principio attivo sul peso totale del deposito. In figura 6A si riporta la sezione trasversale ingrandita (150X) di uno dei suddetti depositi.

In figura 6B si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.

#### ESEMPIO 7

Una composizione costituita per il 10% in peso sul peso totale da disodio etidronato avente le seguenti caratteristiche:

- contenuto in acqua 3,3% peso/peso
- metanolo residuo 0,07% in peso
- purezza > 99,9% su base secca

dimensione particellare < 66 µm e  $D_{0,1}=3\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=11\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=61\mu\text{m}$

e 90% in peso sul peso totale di PLGA avente le seguenti caratteristiche:

- 72/28 copolimero DL-lactide/glicolide,
- viscosità inerente 0,96 dl/g misurata a 25°C in cloroformio ( $c=0,1\text{ g/dl}$ ),
- Tg: 46,6°C

è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 110°C. L'estruso ottenuto (diametro 1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a depositi cilindrici che pesano ciascuno 40,7 mg e contengono 4,14mg di



principio attivo pari a 10,2% in peso di principio attivo sul peso totale di del deposito. In figura 7 si riporta il profilo di rilascio in vitro del principio attivo da uno dei suddetti depositi cilindrici.

### ESEMPIO 8

Una composizione costituita per il 15 % in peso sul peso totale da disodio alendronato avente le seguenti caratteristiche:

- contenuto in acqua 16,9%,
- purezza> 99,9% su base secca) e
- dimensione particellare < 66  $\mu\text{m}$  e  $D_{0,1}=3\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=11\mu\text{m}$ ,  
 $D_{0,9}=61\mu\text{m}$

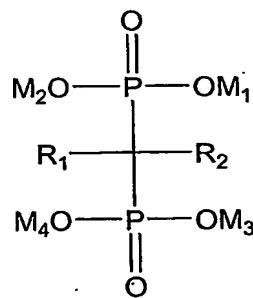
e per 85% in peso sul peso totale costituito da PLGA le cui caratteristiche sono le seguenti:

- 54/46 copolimero DL-lactide/glicolide,
- viscosità inerente 0,56dl/g misurata a 25°C in cloroformio ( $c=0,1\text{g/dl}$ ),
- viscosità inerente 0,50 dl/g misurata a 25°C in cloroformio ( $c=0,5\text{g/dl}$ )
- Tg: 39,6°C

è stata agitata vigorosamente fino ad ottenere una miscela in polvere che è stata quindi estrusa a 110°C. L'estruso ottenuto (diametro 1,5mm) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, dando luogo a depositi cilindrici che pesano ciascuno 40 mg. In figura 8 si riporta la foto di una sezione trasversale ingrandita di un deposito cilindrico.

**RIVENDICAZIONI**

1. Composizioni per impianti sottocutanei comprendenti almeno un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea in associazione con acido polilattico-glicolico (PLGA).
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che rilasciano il principio attivo in un periodo di tempo di almeno 1 mese.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2 caratterizzate dal fatto che detto principio attivo è scelto nella classe costituita da: acidi bifosfonici e relativi sali farmaceuticamente accettabili, vitamina D o suoi analoghi, ormoni sessuali.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 3, caratterizzate dal fatto che contengono gli acidi bifosfonici e i relativi sali farmaceuticamente accettabili di formula generale (I):



(I)

in cui  $\text{M}_1$ ,  $\text{M}_2, \text{M}_3$  e  $\text{M}_4$ , sono dei cationi monovalenti e/o H, dove detti cationi monovalenti sono scelti tra metalli alcalini, o cationi di ammine alifatiche o cicloalifatiche,  $\text{R}_1$  ed  $\text{R}_2$  hanno i significati riportati nella seguente tabella 1:

TABELLA 1

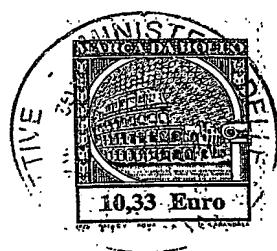
Bifosfonato	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Etidronato	OH	CH <sub>3</sub>
Clodronato	Cl	Cl
Pamidronato	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
Alendronato	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
Risedronato	OH	CH <sub>2</sub> -3-piridina
Tiludronato	H	CH <sub>2</sub> -S-fenil-4Cl
Ibandronato	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )pentile
Zoledronato	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -1-imidazolo
Minodronato	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -2-imidazopiridinil
Incadronato	OH	N-(cicloeptil)
Olpadronato	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Neridronato	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
EB1053	OH	CH <sub>2</sub> -1-pirrolidinil

5. Composizioni secondo la rivendicazione 4, caratterizzate dal fatto che detti cationi monovalenti sono scelti nel gruppo costituito da cationi di metalli alcalini o di ammine alifatiche o cicloalifatiche .

6. Composizioni secondo le rivendicazioni 4 o 5 in cui detti cationi monovalenti sono Na<sup>+</sup>.

7. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4-6, caratterizzate dal fatto che detti bifosfonati sono scelti nella classe costituita da: etidronato disodico, alendronato disodico e pamidronato disodico.

8. Composizioni secondo la rivendicazione 3, dove detto analogo della





vitamina D è il calcitriolo.

9. Composizioni secondo la rivendicazione 3, caratterizzate dal fatto che detti ormoni sessuali sono scelti nella classe costituita da estrogeni e progestinici.

10. Composizioni secondo la rivendicazione 9, caratterizzate dal fatto che detti estrogeni sono di tipo steroideo.

11. Composizioni secondo la rivendicazione 10, caratterizzate dal fatto che detti estrogeni di tipo steroideo sono scelti nella classe costituita da estradiolo, estradiolo valerato, estradiolo cipionato, estrone, estrone solfato.

12. Composizioni secondo la rivendicazione 9, caratterizzate dal fatto che detti estrogeni sono di tipo non steroideo.

13. Composizioni secondo la rivendicazione 12, caratterizzate dal fatto che detti estrogeni di tipo non steroideo sono scelti nella classe costituita da : dietilstilbestrolo, p-p'-DDT, bis-fenolo A.

14. Composizioni secondo la rivendicazione 3, caratterizzate dal fatto che contengono progestinici androgeni.

15. Composizioni secondo la rivendicazione 14 caratterizzate dal fatto che contengono progestinici androgeni scelti nella classe costituita da: noretindrone, noretinodrel, norgestrel, desogestrel, norgestimate.

16. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-14, caratterizzate dal fatto che il PLGA ha peso molecolare medio compreso tra 50.000 e 150.000.

17. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-16, caratterizzate dal fatto che il rapporto molare di unità di acido

lattico/acido glicolico nel PLGA è compreso tra 50/50 e 95/5.

18 Composizioni secondo la rivendicazione 17 in cui detto rapporto molare è compreso tra 50/50 e 75/25.

19. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 16-18, caratterizzato dal fatto che il PLGA impiegato per la presente invenzione ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 50/50 e 60/40 e peso molecolare compreso tra 50.000 e 100.000.

20.Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 16-18, caratterizzato dal fatto che il PLGA impiegato per la presente invenzione ha un rapporto molare di unità di acido lattico/acido glicolico compreso tra 60/40 e 75/25 e peso molecolare compreso tra 100.000 e 150.000.

21.Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-20, caratterizzate dal fatto che contengono tra il 5 e 40% in peso di principio attivo e tra il 95% e 60% in peso di PLGA.

22.Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-21, caratterizzate dal fatto che il principio attivo è un bifosfonato .

23. Composizioni secondo la rivendicazione 22 caratterizzate dal fatto che contengono il bifosfonato in concentrazioni comprese tra 10 e 20% e tra il 90 e 80% in peso di PLGA.

24.Composizioni secondo la rivendicazione 23, caratterizzate dal fatto che contengono il bifosfonato in concentrazioni comprese tra 10 e 15% di principio attivo e il PLGA tra il 90 e 85% in peso.

25. Le composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 22 - 24 per impianto sottocutaneo contenenti come principio attivo etidronato disodico o alendronato disodico avente dimensioni particellari < 66 µm



26. Composizioni secondo la rivendicazione 25, in cui il principio attivo presenta  $D_{0,1}=3\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=11\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=61\mu\text{m}$
27. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 22-24 contenenti come principio attivo etidronato disodico o alendronato disodico avente dimensioni particellari  $<10 \mu\text{m}$ .
28. Composizioni per impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 27, caratterizzate dal fatto che presentano  $D_{0,1}=1\mu\text{m}$ ,  $D_{0,5}=2\mu\text{m}$ ,  $D_{0,9}=4\mu\text{m}$ .
29. Impianti sottocutanei ottenuti con le composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-28.
30. Impianto sottocutaneo secondo la rivendicazione 29 avente diametro compreso tra 1,0 e 1,7 mm ed una lunghezza compresa tra 10 e 30 mm.
31. Impianto sottocutaneo secondo la rivendicazione 30, avente diametro compreso tra 1,3 e 1,5 mm e lunghezza compresa tra 15 e 24 mm.
32. Processo per preparare l'impianto sottocutaneo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 29-31, comprendente i seguenti stadi:
  - a) almeno un principio attivo in grado di aumentare la densità ossea viene miscelato a secco con PLGA,
  - b) si procede ad eventuale granulazione della miscela ottenuta nello stadio (a), per aggiunta della minima quantità di solvente,
  - c) la miscela proveniente da (a) o da (b) viene estrusa ed eventualmente tagliata e sterilizzata.
33. Processo secondo la rivendicazione 32, caratterizzato dal fatto che quando lo stadio (c) viene condotto in un estrusore a vite, detto processo comprende lo stadio (b).
34. Processo secondo la rivendicazione 32, caratterizzato dal fatto che lo

stadio (b) viene condotto impiegando come solvente un solvente alcolico.

35. Processo secondo la rivendicazione 34, caratterizzato dal fatto che detto solvente alcolico è l'etanolo.

36. Processo secondo la rivendicazione 32, caratterizzato dal fatto che quando l'estruzione viene condotta in un estrusore a pistone, detto processo non comprende lo stadio (b).

(ASE/pd)

Milano, li 26 Giugno 2003

p. MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

Il Mandatario



Dr.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



*firma facio*

FIG.1A

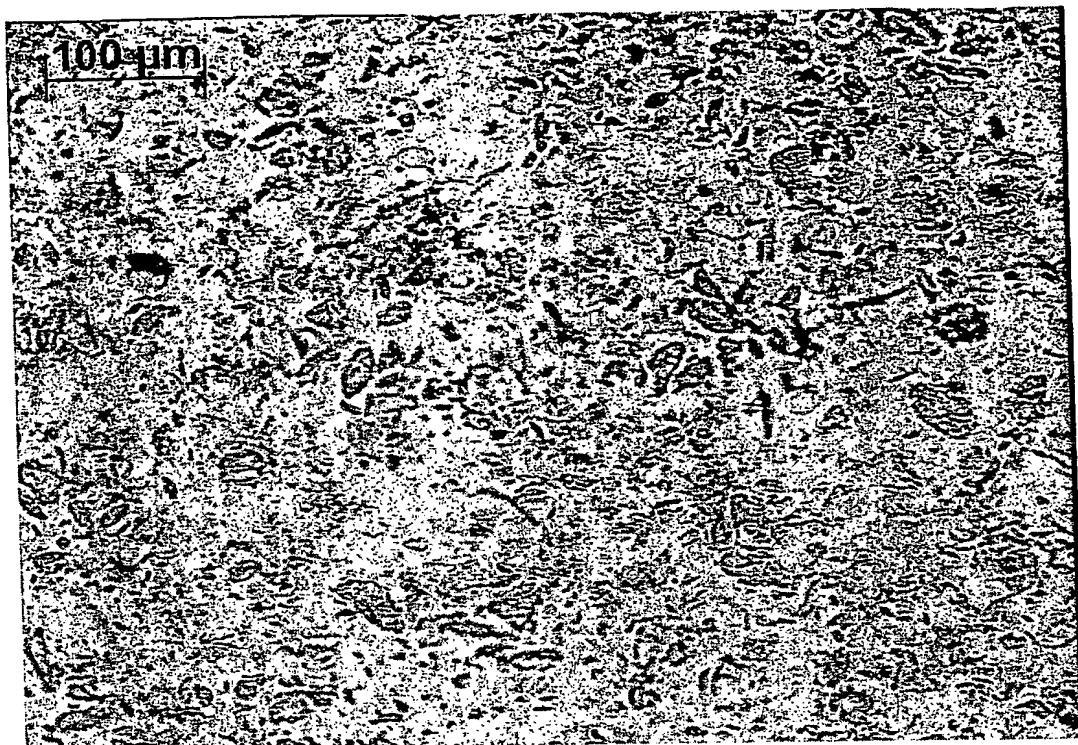
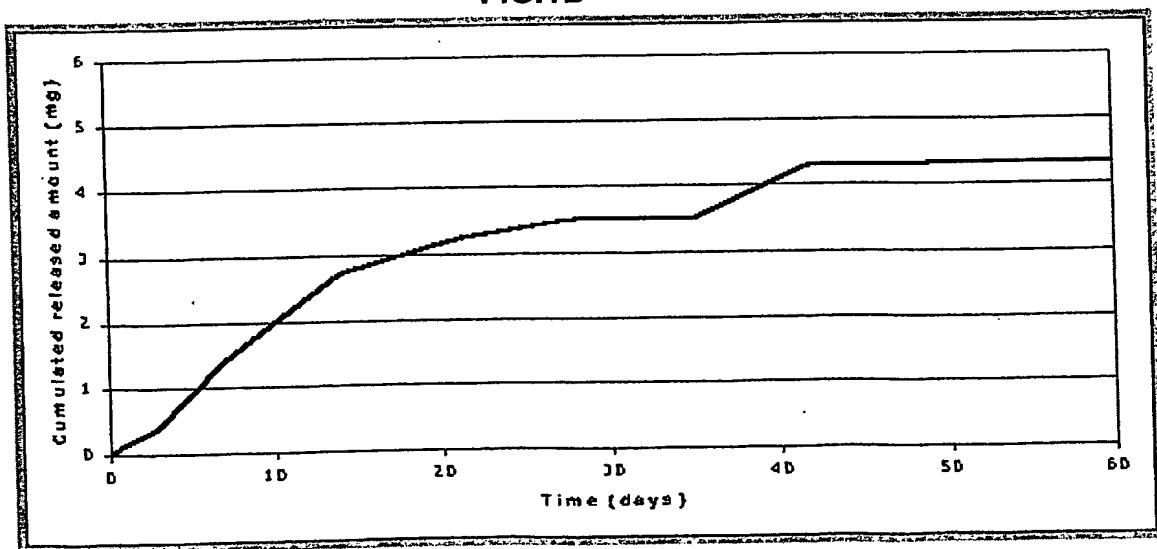
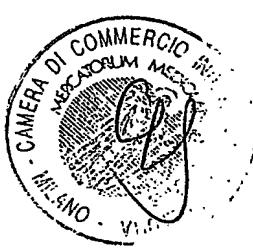


FIG.1B



2005A001301



NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A

FIG.2A

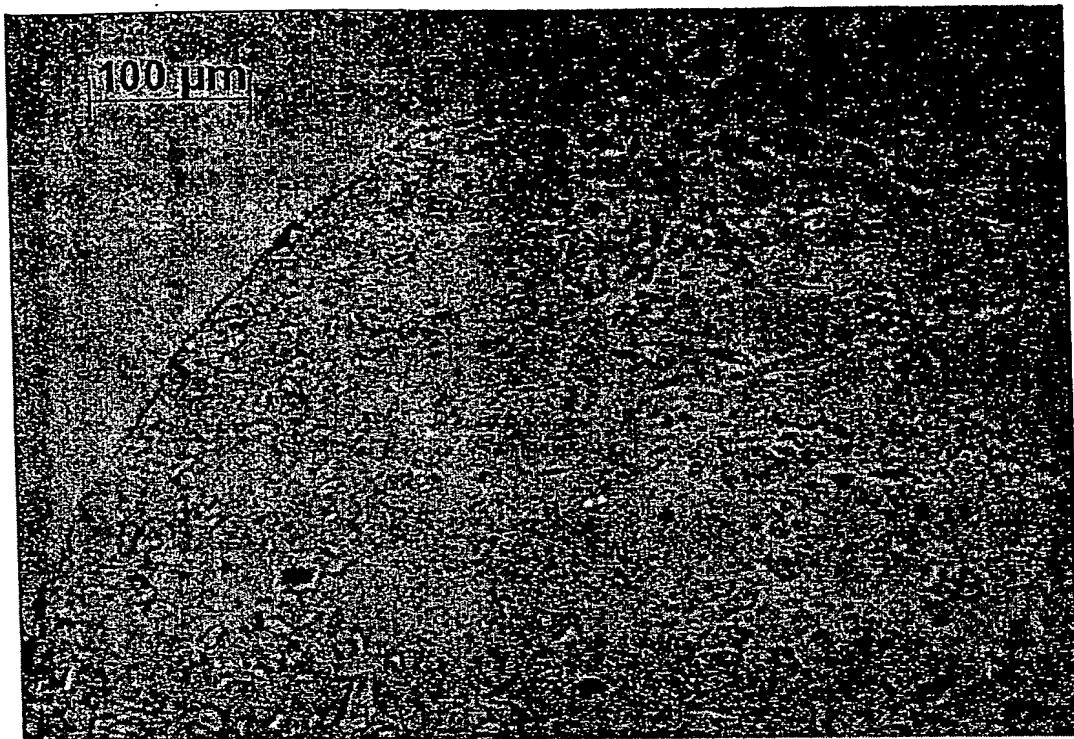
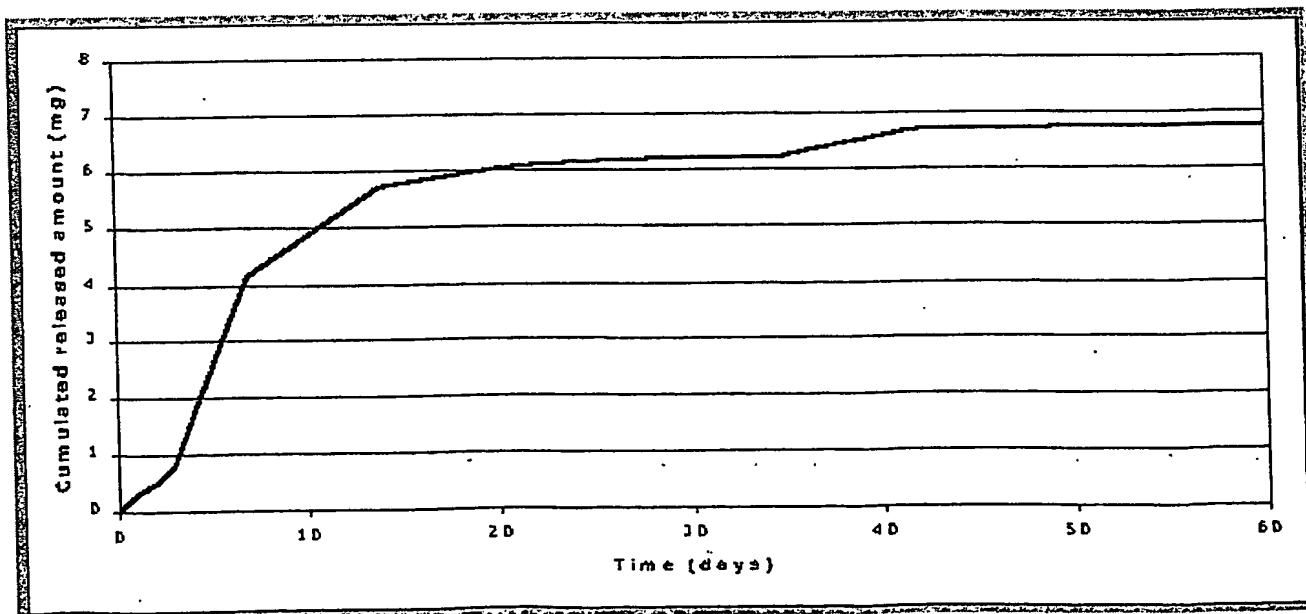


FIG.2B



2003 A 001801

*firma firma*

FIG.3A

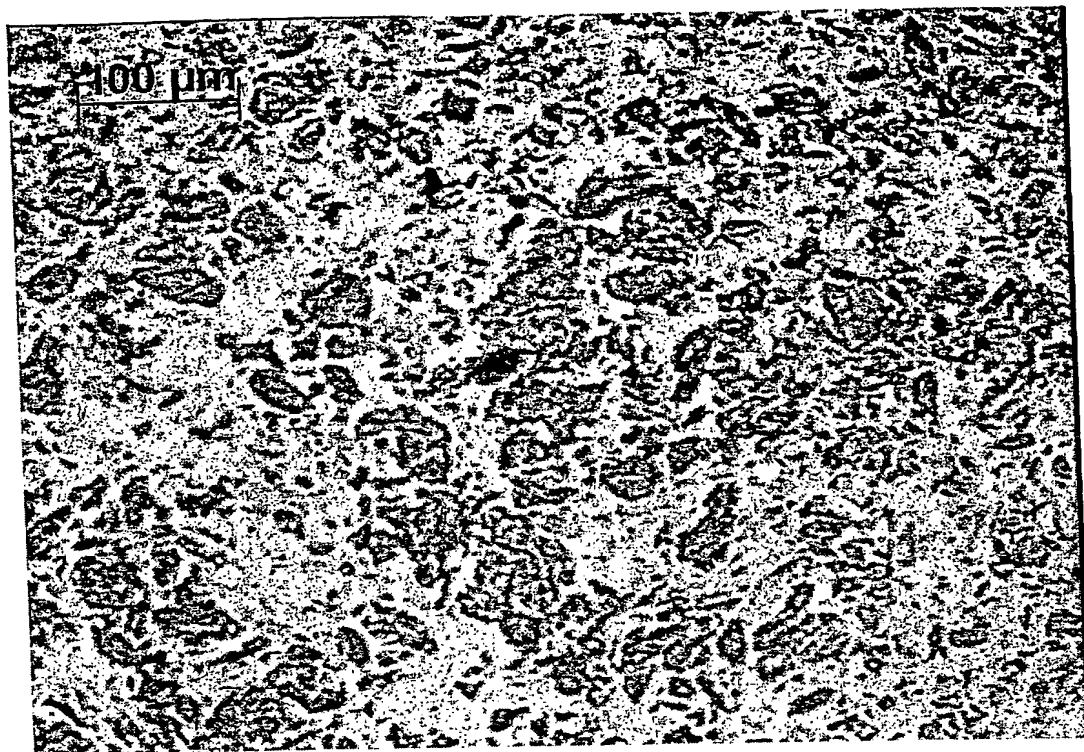
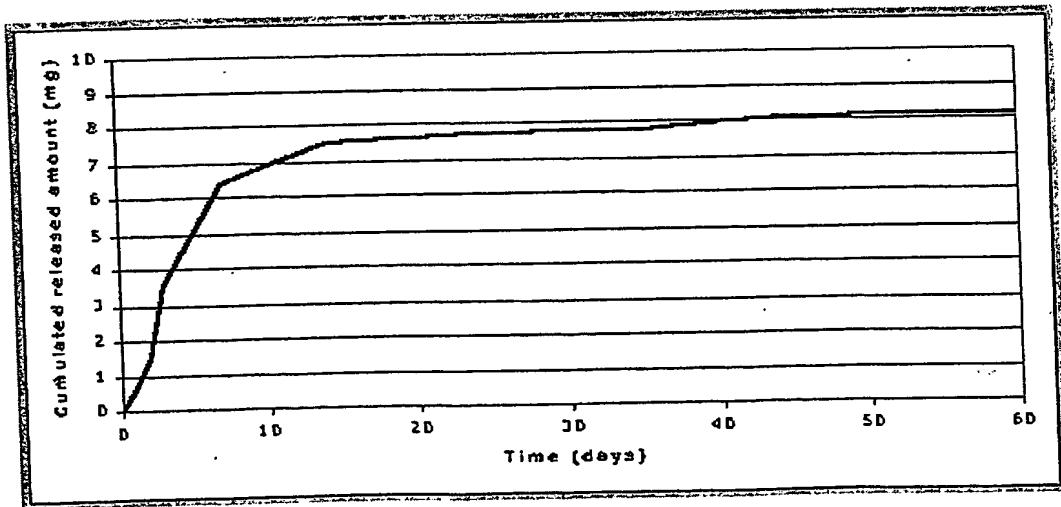


FIG.3B



*Gy*

*Milano 10/10/1991*

*firma firma*

FIG.4A

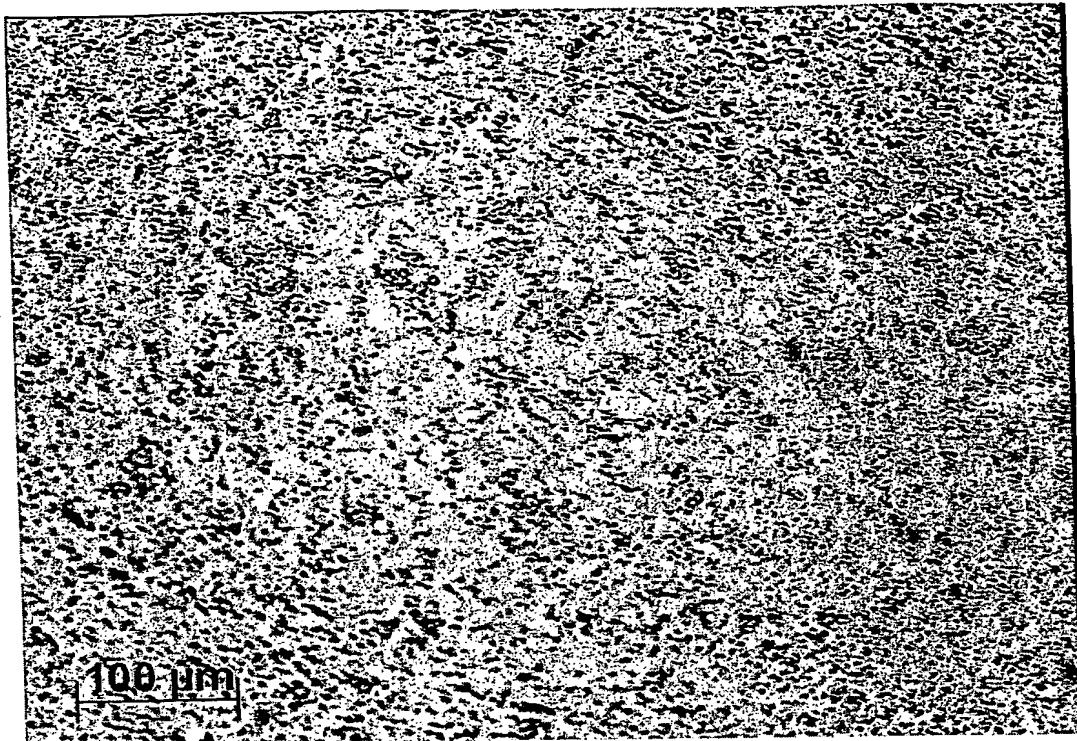
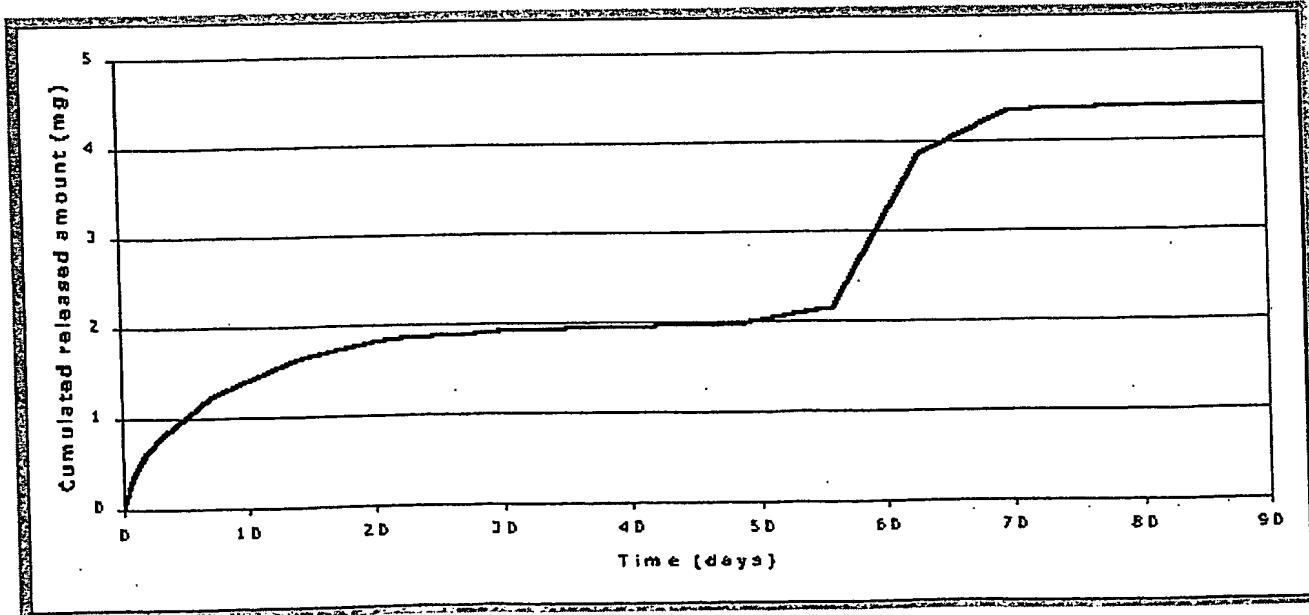


FIG. 4B

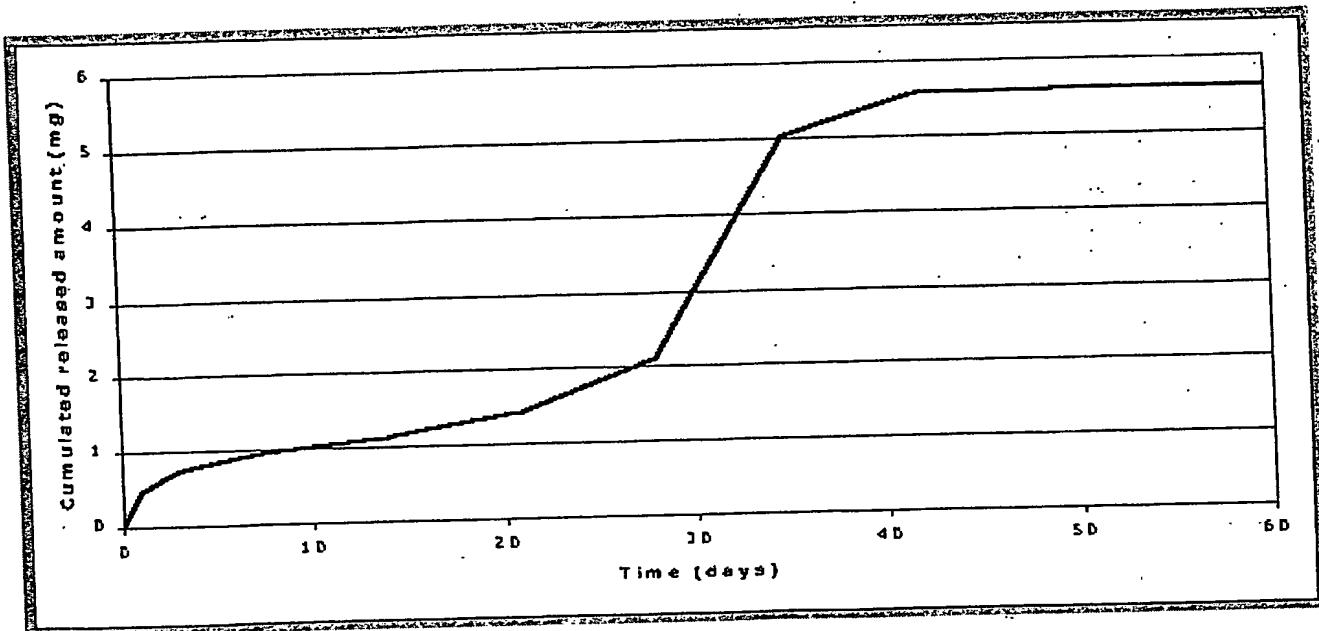


2003A001301

*[Handwritten signature]*

*firma forse*

FIG.5

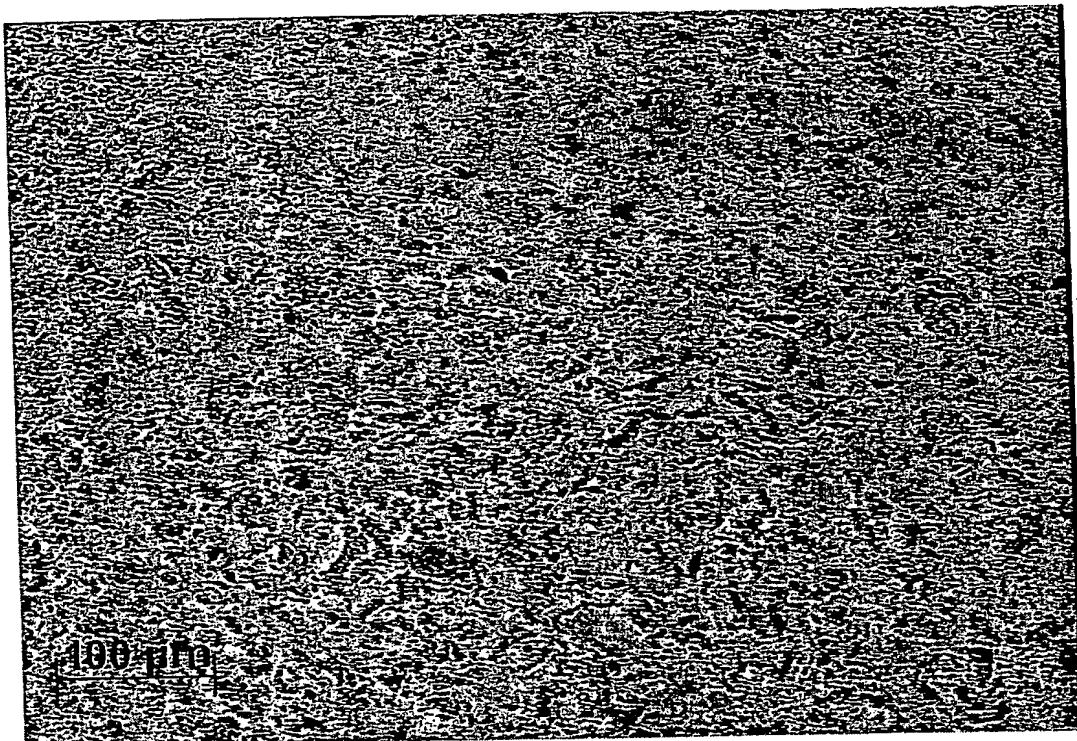


2003A001301



*luca gervasi*

FIG.6A

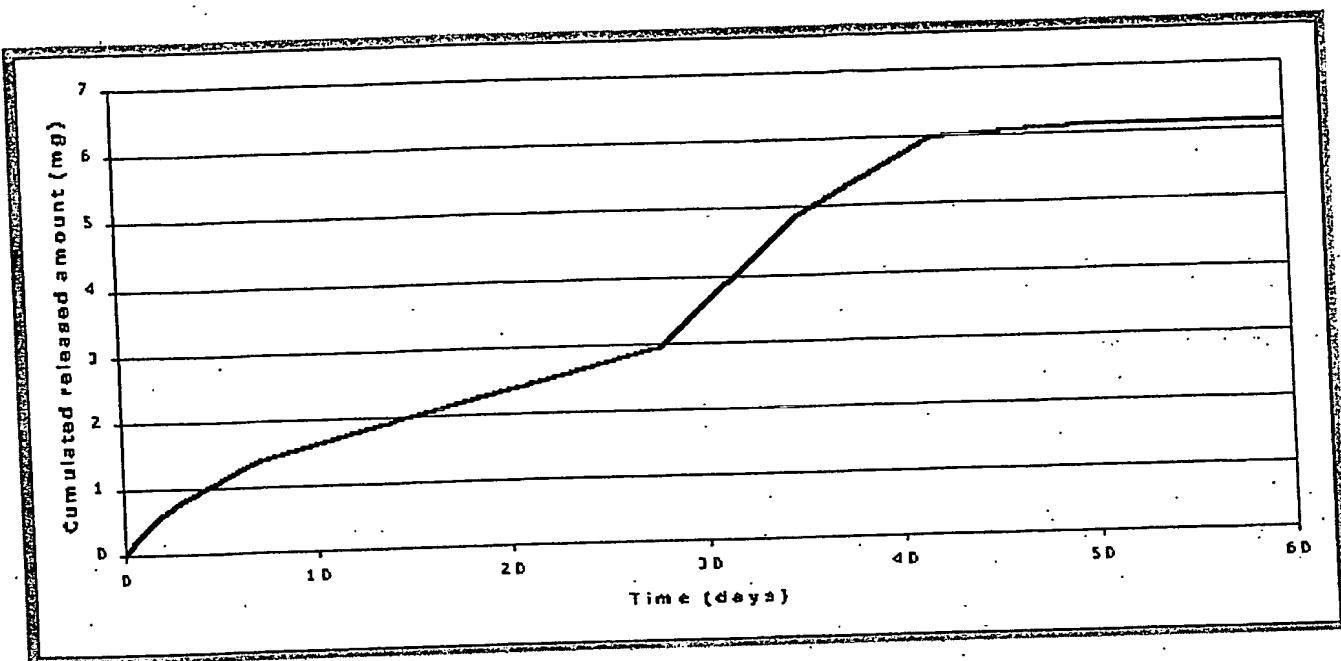


24301501



*Jacopo Gervasi*

FIG.6B



2003-001301



*fissa fissa*

Fig.7

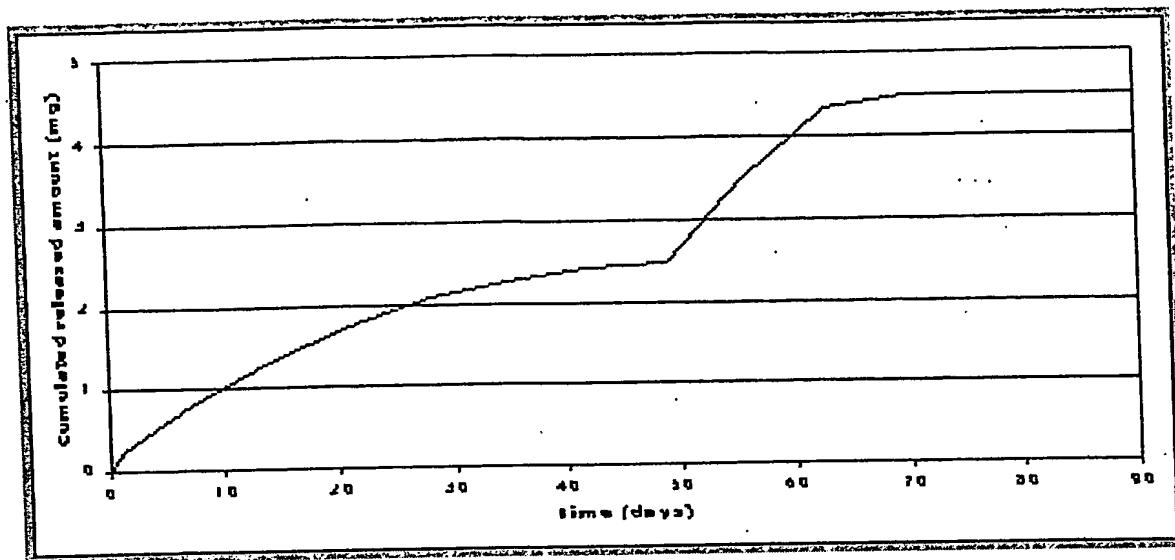
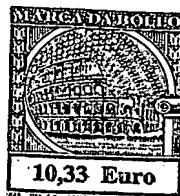
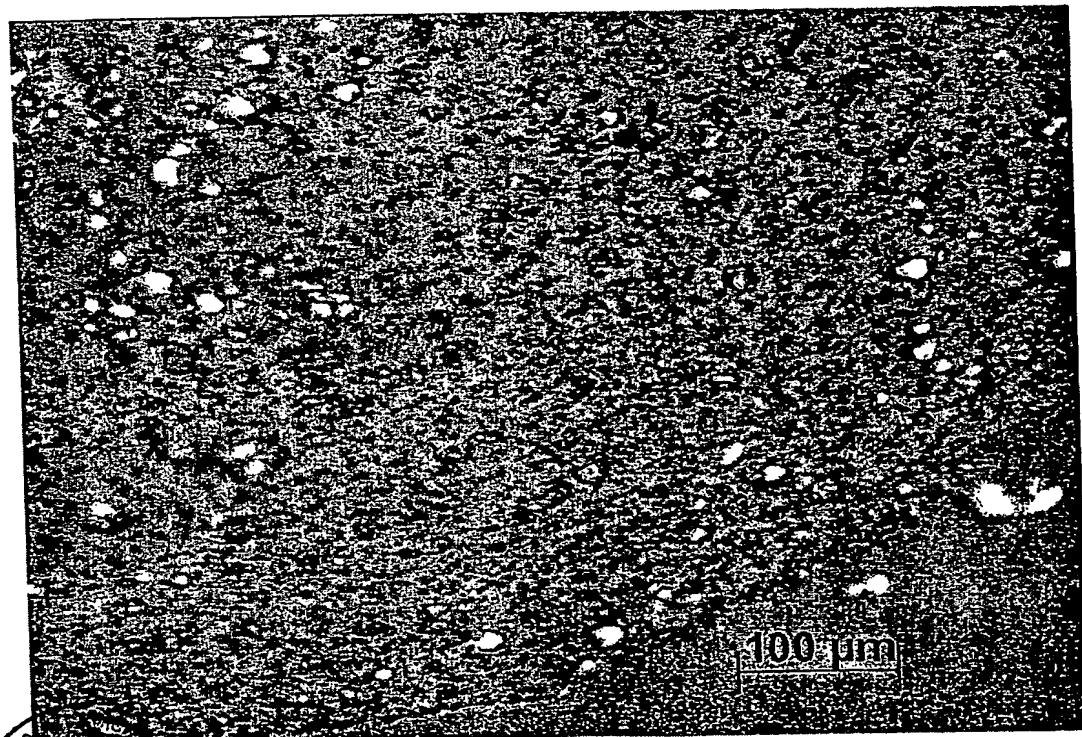


FIG.8



2003A001301

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**